Amaurose congênita de Leber associada a variante bialélica no gene *CEP290*: relato de caso

Leber congenital amaurosis associated with biallelic variant in CEP290: case report

Daniel Bodour Danielian Filho[1], Pedro Luiz Lage Bodour Danielian[1], Luciene Chaves Fernandes[2], Fernanda Belga Ottoni Porto[3]

1. Universidade Federal de Minas Gerais, Belo Horizonte, MG, Brasil.
2. Biocor Instituto, Belo Horizonte, MG, Brasil.
3. INRET Clínica e Centro de Pesquisa, Belo Horizonte, MG, Brasil.

PALAVRAS-CHAVE:

Amaurose congênita de Leber; Distrofias da retina; Visão subnormal; Estimulação visual; Oftalmologia.

RESUMO

Relatar um caso de amaurose congênita de Leber (OMIM 611755). Paciente do sexo masculino com nistagmo e baixa visão desde o nascimento. Exame oftalmológico aos quatro meses de idade mostrou nistagmo horizontal de frequência moderada e amplitude média, pupilas minimamente reativas à luz, fixação fugaz a objetos de alto contraste e diminuição significativa da acuidade visual. Retinoscopia dinâmica +4,00 e estática +7,00 em ambos os olhos. Fundoscopia em ambos os olhos revelou cabeça do nervo óptico normal e perda difusa de pigmento do epitélio pigmentar da retina. Ressonância magnética cerebral mostrou sinais de hipóxia neonatal em linha ependimal e corpo do núcleo caudado à direita, sem alteração de sinal nas vias ópticas. Eletrorretinograma de campo total e os potenciais evocados visuais resultaram em não registráveis. Investigação molecular baseada em NGS identificou variantes bialélicas no gene *CEP290* [c.2991+1655A>G e c.5850delT (p.Phe1950LeufsTer15)]. Foi prescrita correção de erros refrativos e intervenção precoce com estimulação visual. Aos 25 meses de idade, o nistagmo foi reduzido e a acuidade visual chegou a 0,02. A amaurose congênita de Leber é uma doença rara e subdiagnosticada. Uma análise aprofundada aliada a uma propedêutica específica, incluindo testes genéticos, ajuda a obter um diagnóstico, um melhor prognóstico e um manejo mais eficaz, levando a um melhor desenvolvimento visual.

KEYWORDS:

Leber congenital amaurosis; Retinal dystrophies; Low vision; Visual stimulation; Ophthalmology.

ABSTRACT

To report a case of Leber Congenital Amaurosis (OMIM 611755). Male patient with nystagmus and low vision since birth. Ophthalmological examination when he was 04 months old showed horizontal nystagmus of moderate frequency and medium amplitude, pupils minimally reactive to light, poor fixation to high-contrast objects and significant decline in visual acuity. Dynamic retinoscopy +4.00 and static +7.00 in both eyes. Fundoscopy in both eyes revealed normal optic nerve head and diffuse loss of pigment from the retinal pigment epithelium. Brain MRI showed signs of neonatal hypoxia in an ependymal line and body of the caudate nucleus on the right, with no signal alteration in optical pathways. Full-field electroretinogram and evoked visual potentials were non recordable. NGS-based molecular investigation identified biallelic variants in *CEP290* gene [c.2991+1655A>G e c.5850delT(p.Phe1950LeufsTer15)]. Correction of refractive errors and early intervention with visual stimulation were prescribed. At the age of 25 months, the nystagmus was reduced and a visual acuity of 0,02 was reached. Leber Congenital Amaurosis is a rare and underdiagnosed disease. A thorough analysis combined with specific propaedeutics, including genetic testing, helps to achieve a diagnosis, a better prognosis and a more effective handling, leading to a better visual development.

Autor correspondente: Daniel Bodour Danielian Filho. E-mail: danielbodour98@gmail.com.
Recebido em: 16 de setembro de 2020. **Aceito em:** 16 de outubro de 2020.
Financiamento: Declaram não haver. **Conflitos de Interesse:** Declaram não haver.

Como citar: Danielian Filho DB, Danielian PL, Fernandes LC, Porto FB. Amaurose congênita de Leber associada a variante bialélica no gene *CEP290*: relato de caso. eOftalmo. 2021;7(1):44-7.

DOI: 10.17545/eOftalmo/2021.0009

Esta obra está licenciada sob uma *Licença Creative Commons* Atribuição 4.0 Internacional.

INTRODUÇÃO

As doenças hereditárias da retina constituem um vasto grupo de doenças com espectros fenotípicos que se sobrepõem e de difícil classificação clínica precisa. A amaurose congênita de Leber (ACL) tem características clínicas típicas, como perda visual congênita e grave, nistagmo sensível, fundoscopia possivelmente alterada (dependendo do gene), hipermetropia grave, eletrorretinograma de campo completo mínimo ou não registrável no primeiro ano de vida e presença do sinal de Franceschetti. Dentre as doenças hereditárias da retina de aparecimento precoce, a ACL é a mais grave, sendo responsável por 1 em cada 5 casos de cegueira legal em crianças e por 5% de todas as doenças hereditárias da retina[1,2]. Estima-se que a ACL afete 2 a 3 indivíduos em cada 100.000[1].

Relatamos aqui um caso raro de ACL10 (OMIM 611755) associado a heterozigose complexa do gene *CEP290*, enfatizando a importância do diagnóstico imediato para permitir a estimulação visual precoce, assim como os resultados positivos da investigação genética como forma de permitir a orientação prognóstica e aconselhamento genético.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, 4 meses de idade, branco, foi encaminhado por nistagmo e fixação fugaz desde o nascimento. Apresentava nistagmo horizontal de frequência moderada e amplitude média, pupilas minimamente reativas à luz, fixação fugaz em objetos de alto contraste e declínio significativo da acuidade visual (menor que 0,001). Retinoscopia dinâmica +4,00 e estática +7,00 em ambos os olhos. A fundoscopia mostrava disco óptico normal e perda de pigmento do epitélio pigmentar da retina em ambos os olhos. Foram prescritos óculos +4,00 e o paciente iniciou acompanhamento em um programa de intervenção precoce e estimulação visual. Aos nove meses de idade, o nistagmo horizontal persistia com frequência e amplitude moderadas, reflexo pupilar lento e dificuldade de fixação em objetos de alto contraste. Acuidade visual (AV) de 0,23cy/cm a 38cm no olho direito (OD) e 0,32cy/cm a 38cm no olho esquerdo (OE). Retinoscopia dinâmica +5,00 e estática +7,00 em ambos os olhos. A sensibilidade ao contraste em ambos os olhos mostrou resposta a 25% de contraste. Foram prescritos óculos de lentes esféricas +5,00 com oclusão alternada e mantida a estimulação visual. A eletrorretinografia de campo total e os potenciais evocados visuais não mostraram resposta registrável. A ressonância magnética cerebral aos três meses de idade revelou sinais de hipóxia neonatal em uma linha ependimal e corpo do núcleo caudado à direita. Rastreio por NGS com um painel de 537 genes identificou duas variantes no gene *CEP290*[3,4]: **NM_025114.3:c.5850delT(p.Phe1950LeufsTer15)**, herdado da mãe e **NM_025114.3:c.2991+1655A>G**, herdado do pai.

Aos 25 meses, o nistagmo havia diminuído e o sinal de Franceschetti era positivo. AV de 0,64cy/cm a 55cm (0,02) em ambos os olhos e sensibilidade ao contraste com resposta a 10%. Retinoscopia dinâmica +5,00 e estática +7,00 em ambos os olhos. Os óculos +5,00 em ambos os olhos foram mantidos e a oclusão foi descontinuada.

DISCUSSÃO

A ACL pode ser classificada em não sindrômica, quando ocorre com características oftalmológicas isoladas, ou sindrômica, quando as alterações oftalmológicas são acompanhadas de sintomas sistêmicos. Até agora, 24 genes foram associados à ACL. Um estudo realizado na população brasileira mostrou o gene *CEP290* em 18% de todos os casos de ACL[2,5].

A ACL2 (MIM 204100) é causada por variantes patogênicas bialélicas do gene RPE65. Voretigene neparvovec é uma terapia baseada em um vetor de vírus adeno-associado (AAV) que foi geneticamente modificado para expressar *RPE65* humano, cuja injeção sub-retiniana resulta na transdução de algumas células RPE com DNA complementar (cDNA) que codificam a proteína *RPE65* normal.

Exceto a ACL2, todos os genótipos da ACL são considerados incuráveis. O manejo consiste no tratamento dos sintomas, com acompanhamento multiprofissional visando à habilitação visual. Também é essencial corrigir os erros de refração associados, a fim de melhorar a acuidade visual do paciente tanto quanto possível. A retinoscopia dinâmica e estática deve ser realizada para definir a prescrição óptica. Além disso, é necessário prevenir complicações secundárias, com ênfase nas consequências do sinal de Franceschetti: enoftalmia, catarata e ceratocone. O aconselhamento genético adequado e o acompanhamento longitudinal oftalmológico são fortemente recomendados.

No caso relatado, o diagnóstico foi estabelecido precocemente, possibilitando um manejo mais eficaz, com desenvolvimento visual mais significativo e mais qualidade de vida. Foi revelado que a média de idade

dos pacientes com ACL ao primeiro exame oftalmológico era de aproximadamente 2 anos[6]. O diagnóstico molecular precoce possibilitou o aconselhamento genético específico e confirmou o diagnóstico clínico, distinguindo ACL de outras distrofias da retina. Além disso, conhecer melhor a mutação genética permite prever possíveis doenças sistêmicas associadas a mutações em genes específicos, como o *CEP290*, que está relacionado a diversas doenças sistêmicas.

Variantes do gene *CEP290* contribuem com 15 a 20% dos casos de ACL não sindrômica (LCA10 OMIM611755). A variante mais comum desse gene é a c.2991+1655A>G, encontrada em 57,5%[7] a 87%[8] dos casos[2]. Na ACL10, apesar dos fotorreceptores serem gravemente afetados desde o nascimento, conforme registrado pelo eletrorretinograma de campo total, a tomografia de coerência óptica mostra fotorreceptores preservados por muito tempo na fóvea[7-9], o que aumenta a expectativa de recuperação funcional por meio da terapia gênica. A variante c.2991+1655A>G na ACL10 leva à introdução de um éxon críptico e à consequente perda de 50% da leitura do mRNA. Esta variante intrônica é um alvo ideal para a terapia gênica, uma vez que prevenir a inserção do X no mRNA do *CEP290* poderia restaurar totalmente o splicing do *CEP290* e os níveis do *CEP290* de tipo selvagem. A edição do RNA usando oligonucleotídeos antissentido para pular o éxon a fim de cancelar a variante causadora da doença e a correção do sítio de splicing defeituoso mediada por CRISPR/Cas-9 estão sendo pesquisadas para p.Cys998X ACL10. Ambas as abordagens terapêuticas são promissoras e estão em fase de testes clínicos. A edição genética mediada por CRISPR/Cas-9 em humanos via injeção sub-retiniana foi realizada pela primeira vez no primeiro trimestre de 2020. Nessa ocasião, foi publicado o resultado do ensaio clínico de fase 1/2a, no qual foi avaliado o efeito da injeção intravítrea de oligonucleotídeo antissentido no tratamento da ACL causada pela variante intrônica c.2991+1655A>G no gene *CEP290*. Esse estudo revelou uma melhora significativa na acuidade visual dos pacientes, colocando uma possibilidade terapêutica interessante em discussão[10].

REFERÊNCIAS

1. Koenekoop RK. An overview of Leber congenital amaurosis: a model to understand human retinal development. Surv Ophthalmol. 2004;49(4):379-98.
2. Porto FB, Jones EM, Branch J, Soens ZT, Maia IM, Sena IF, et al. Molecular Screening of 43 brazilian families diagnosed with leber congenital amaurosis or early-onset severe retinal dystrophy. Genes. 2017;8(12):355.
3. den Hollander AI, Koenekoop RK, Yzer S, Lopez I, Arends ML, Voesenek KE, et al. Mutations in the CEP290 (NPHP6) gene are a frequent cause of Leber congenital amaurosis. Am J Hum Genet. 2006;79(3):556-61.
4. Perrault I, Delphin N, Hanein S, Gerber S, Dufier JL, Roche O, et al. Spectrum of NPHP6/CEP290 mutations in Leber congenital amaurosis and delineation of the associated phenotype. Hum Mutat. 2007;28(4):416.
5. Motta FL, Martin RP, Filippelli-Silva R, Salles MV, Sallum JM. Relative frequency of inherited retinal dystrophies in Brazil. Sci Rep. 2018 Oct 29;8(1):15939.
6. Maestrini HA, Fernandes LC, Oliveira AC. Distrofias retinianas da infância: Análise retrospectiva. Arq Bras Oftalmol. 2004;67(6):867-76.
7. Sheck L, Davies WI, Moradi P, Robson AG, Kumaran N, Liasis AC, et al. Leber congenital amaurosis associated with mutations in CEP290, clinical phenotype, and natural history in preparation for trials of novel therapies. Ophthalmology. 2018;125(6):894-903.
8. Feldhaus B, Weisschuh N, Nasser F, den Hollander AI, Cremers FP, Zrenner E, et al. CEP290 Mutation Spectrum and Delineation of the Associated Phenotype in a Large German Cohort: A Monocentric Study. Am J Ophthalmol. 2020 Mar 1;211:142-50.
9. Preising MN, Schneider U, Friedburg C, Gruber H, Lindner S, Lorenz B. The Phenotypic Spectrum of Ophthalmic Changes in CEP290 Mutations. Klin Monbl Augenheilkd. 2019;236(3):244-52.
10. Cideciyan AV, Jacobson SG, Drack AV, Ho AC, Charng J, Garafalo AV, et al. Effect of an intravitreal antisense oligonucleotide on vision in Leber congenital amaurosis due to a photoreceptor cilium defect. Nat Med. 2019;25(2):225-8.

INFORMAÇÃO DOS AUTORES

» **Fernanda Belga Ottoni Porto**
https://orcid.org/0000-0002-4308-1766
http://lattes.cnpq.br/3705547122177092

» **Luciene Chaves Fernandes**
http://orcid.org/0000-0002-0385-6651
http://lattes.cnpq.br/7701719253016287

» **Pedro Luiz Lage Bodour Danielian**
https://orcid.org/0000-0001-8893-071X
http://lattes.cnpq.br/2187178046446501

» **Daniel Bodour Danielian Filho**
https://orcid.org/0000-0002-2211-029X
http://lattes.cnpq.br/9192036929087702